

УДК 547.979.733

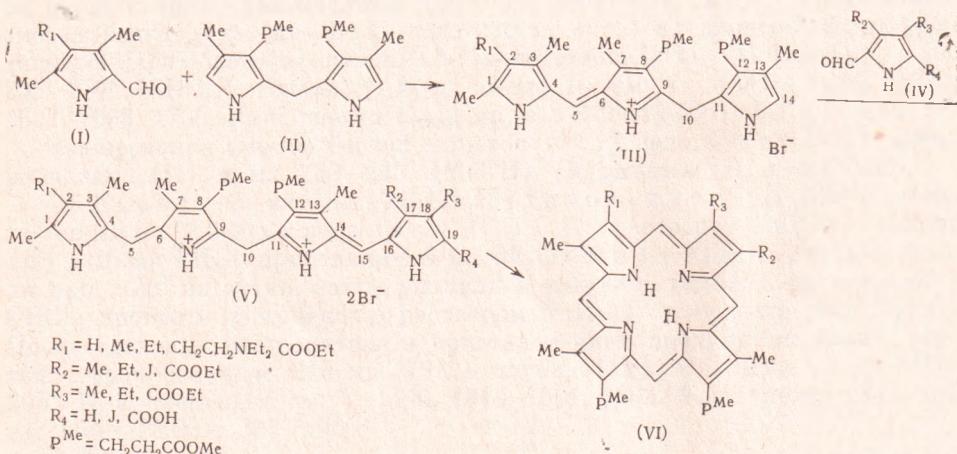
ХИМИЯ

Р. И. ЕВСТИГНЕЕВА, А. Ф. МИРОНОВ, Л. И. ФЛЕЙДЕРМАН  
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПОРФИРИНОВ

(Представлено академиком Ю. А. Овчинниковым 11 XII 1972)

Широкий спектр биологического действия различных гемопротеидов в значительной мере обусловлен характером заместителей и их расположением в порфириновом ядре. В последние годы большое внимание уделяется исследованию путей получения несимметричных порфириновых систем (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Среди предложенных методов наиболее перспективны синтезы через линейные тетрапиррольные соединения — а и б-оксobilаны (<sup>3</sup>), билены-б (<sup>4-6</sup>) и билациены-а, с (<sup>7</sup>).

В настоящей работе предлагается новый способ получения несимметричных порфиринов, типа протопорфирина IX, который отличается малым количеством стадий, мягкими условиями проведения реакций и высокими выходами как при получении промежуточных соединений, так и при синтезе порфиринов. Метод включает получение 1-метил-14-незамещенных трипирренов-а, превращение их в билациены-а,с и циклизацию последних в порфирины. Ключевым моментом при синтезе порфирина является стадия получения трипирренов. При конденсации формилпиррола (I) с симметричным дипирролилметаном (II) может, как это имело место при синтезе биленов (<sup>6</sup>), наряду с образованием трипиррена (III) протекать побочная реакция, которая заключается в присоединении альдегида (I) к двум  $\alpha$ -положениям дипирролилметана с образованием симметричного 1,19-диметилбилациена. Были разработаны условия, позволяющие практически исключить образование побочного билациена. Они включают использование апротонных растворителей, интенсивное перемешивание реакционной смеси и медленное прибавление стехиометрических количеств минеральной кислоты.



Возникновение трипирреновой структуры при присоединении молекулы пиррола (I) к дипирролилметану приводит к частичной дезактивации второго  $\alpha$ -положения. Это является причиной того, что при низкой концентрации минеральной кислоты присоединение второй молекулы пирро-

Таблица 1

## Свойства полученных порфиринов

№№ п.п.	Порфирин	Выход, %	Исходный биладипен				Т. пл., °С	λ <sub>max</sub> , мμ (ε · 10 <sup>-3</sup> ) в хлороформе				
			R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>						
1	Мезопорфирин IX ДМЭ *	91 71,5	Et	Et	Me	H	209—211	400 (167)	499 (13,6)	535 (9,7)	569 (6,5)	622 (4,85)
2	Мезопорфирин III ДМЭ	86	Et	Me	Et	H	270—273	400 (168)	499 (13,7)	535 (9,76)	570 (6,32)	623 (4,8)
3	2-Этилдейтеропорфирин IX ДМЭ	67	Et	J	Me	J	210—212					
4	2-Этилдейтеропорфирин III ДМЭ **	76	H	Me	Et	H	235—236	400 (176)	498 (13,2)	533 (8,6)	567 (6,2)	622 (3,45)
5	Дейтеропорфирин IX ДМЭ	30	H	J	Me	J	218—220	400 (170)	498 (13,0)	531 (10,1)	567 (6,6)	620 (4,6)
6	2-Этил-3-(β-диэтиламинэтил)-дейтеро-порфирин III ДМЭ	50	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Me	J	H	248—251 (с разл.)	400 (193)	501 (12,1)	549 (9,26)	575 (6,15)	625 (3,4)
7	2-Этил-4-карбэтоксидейтеропорфирин IX ДМЭ	41	Et	CO <sub>2</sub>	Me	J	222—224	409 (235)	510 (11,29)	549 (16,45)	676 (8,93)	636 (1,62)
8	2-Этил-3-карбэтоксидейтеропорфирин III ДМЭ	69	CO <sub>2</sub> Et	Me	Et	H	242—245	408 (219)	510 (11,4)	549 (17,1)	575 (8,15)	635 (1,63)
9	Этиопорфирин III ***	68					300	399 (175)	499 (13,0)	534 (9,6)	568 (6,7)	623 (4,1)
10	Октаметилпорфирин ****	71					300	404 (129)	501 (12,6)	535 (8,5)	573 (5,76)	623 (4,7)

\* ДМЭ — диметилловый эфир.

\*\* Соединения №№ 4,6—8 охарактеризованы полным элементным анализом, остальные порфирины имеют температуру плавления и спектральные характеристики, соответствующие литературным данным.

\*\*\* Из 1-метил-19-карбоксивиладипена.

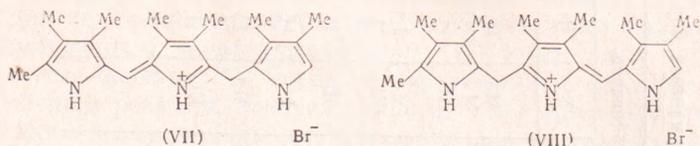
\*\*\*\* Спектр снят в о-дихлорбензоле.

лальдегида не наблюдается. Выход синтезированных трипирренов составил 93–96%\*.

Изучение синтезированных трипирренов выявило интересные особенности в поведении этой новой группы полипиррольных соединений. Так, при повышенной температуре трипиррены легко вступают в самоконденсацию, давая соответствующие порфирины. Это особенно характерно для трипирренов с электроотрицательными заместителями. Например, 2-карбоэтокси-1,3,7,13-тетраметил-8,12-ди-( $\beta$ -карбометоксиэтил)-трипиррен с выходом 31% превращается в тетраметиловый эфир копропорфина II ( $M^+$  710, т. пл. 288°) и 2,4-диметил-3-карбоэтоксипиррол. Реакция, очевидно, протекает через разветвленную структуру типа трипирролилметана, как это было показано в случае дипирролилметенов и  $\alpha$ -незамещенных пирролов<sup>(8)</sup>.

Важное место при изучении реакционной способности трипирренов занимает вопрос о возможности прототропной перегруппировки в ряду этих соединений. Очевидно, что трипиррены-а легко вступают в реакции электрофильного замещения, а трипиррены-б, напротив, будут дезактивированы к электрофильным реагентам.

Нами был осуществлен направленный синтез двух изомерных трипирренов (VII) и (VIII). Изучение спектров п.м.р. показало, что они являются индивидуальными соединениями. Характерные различия можно проследить по величинам химических сдвигов протона в 14-положении. Для трипиррена-а (VII) он составляет 6,47 м.д., для трипиррена-б 7,43–7,46 м.д. (1H). Прототропная перегруппировка протекает в относительно жестких условиях. Так, трипиррен-б (VIII), который, в отличие от



соединения (VII), не взаимодействует с 2-формил-3,4-диметилпирролом в обычных условиях, при кипячении в метаноле с 5-кратным избытком HBr превращается в биладиен-а,с.

Следующим этапом в синтезе порфирина является превращение 1-метил-14-незамещенных трипирренов-а (III) в биладиены-а,с (V). В виду высокой реакционной способности трипирренов, конденсация с пирролальдегидом (IV) протекает на холоду в присутствии 1,5–2,5-кратного избытка HBr. Нами был осуществлен синтез трех типов биладиенов – 1-метил-19-незамещенных (V,  $R_4 = H$ ), 1-метил-19-карбоксии (V,  $R_4 = COOH$ ) и 1-метил-19-иод (V,  $R_4 = J$ ) биладиенов-а,с. Выход составляет 90–96%. Полученные соединения охарактеризованы физико-химическими константами и их строение подтверждено элементным анализом.

В процессе изучения циклизации биладиенов в порфирины нами было обнаружено, что нагревание биладиенов в *o*-дихлорбензоле в присутствии  $J_2$  значительно повышает выход порфирина. Так, мезопорфирины III и IX получены из соответствующих биладиенов при кипячении в *o*-дихлорбензоле с выходом 20–55%, а в присутствии  $J_2$  – 86 и 91%.

Предложенный метод проверен на синтезе десяти различных порфиринов (табл. 1). Были приготовлены порфирины с одним и двумя  $\beta$ -незамещенными положениями с более высокими выходами по сравнению с описанными в литературе. Показано, что атом иода в  $\beta$ -положении биладиена элиминируется при циклизации. С высоким выходом осуществлен синтез карбоэтоксизамещенных порфиринов.

\* Строение полученных соединений подтверждено полным элементным анализом, данными и.к. и п.м.р. спектроскопии.

Таким образом, разработанный метод можно использовать для синтеза различных несимметричных порфиринов.

Общая методика. Синтез трипирренов-а (III). Эквимольные количества I и II растворяют в эфире и при интенсивном перемешивании медленно добавляют 1,5% раствор НВг (110%) в эфире. Выпавший бромгидрат трипиррена (III) отфильтровывают. Выход 93–96%.

Синтез биладиенов-а, с (V). В 2–3 мл метанола смешивают эквимольные количества III и IV и добавляют 40% раствор НВг (150–250%). Смесь перемешивают 20 мин. Образовавшийся осадок биладиена (V) отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 90–96%.

Получение порфиринов. Биладиен (V) и под (4–6 молей на моль биладиена) растворяют в *o*-дихлорбензоле и кипятят 20 мин. Порфирин (VI) выделяют с помощью адсорбционной хроматографии на окиси алюминия и перекристаллизовывают.

Московский институт тонкой химической технологии  
им. М. В. Ломоносова

Поступило  
11 XII 1972

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, *Quart. Rev.*, **20**, 244 (1966).  
<sup>2</sup> R. M. Smith, *Quart. Rev.*, **25**, 31 (1971). <sup>3</sup> A. H. Jackson, G. W. Kenner et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 676 (1965). <sup>4</sup> A. H. Jackson, G. W. Kenner, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 502. <sup>5</sup> A. F. Mironov, R. P. Evstigneeva, N. A. Preobrazhensky, *Tetrahedron Letters*, № 3, 483 (1965). <sup>6</sup> В. Д. Румянцева, А. Ф. Миронов, Р. П. Евстигнеева, *Журн. орг. хим.*, **7**, 828 (1971). <sup>7</sup> R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 22. <sup>8</sup> A. H. Corwin, J. S. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1973 (1937).